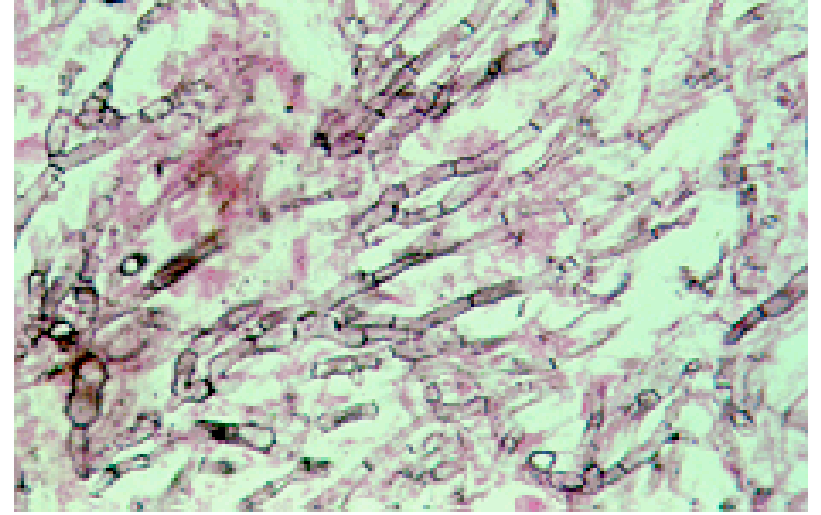
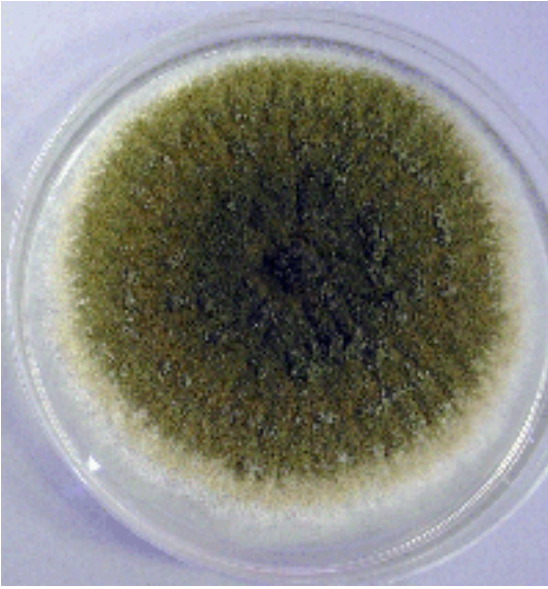




ASPERGİLLOZ ve KÜF MANTARLARINDA YÖNETİM

Prof. Dr. Neşe Saltoğlu

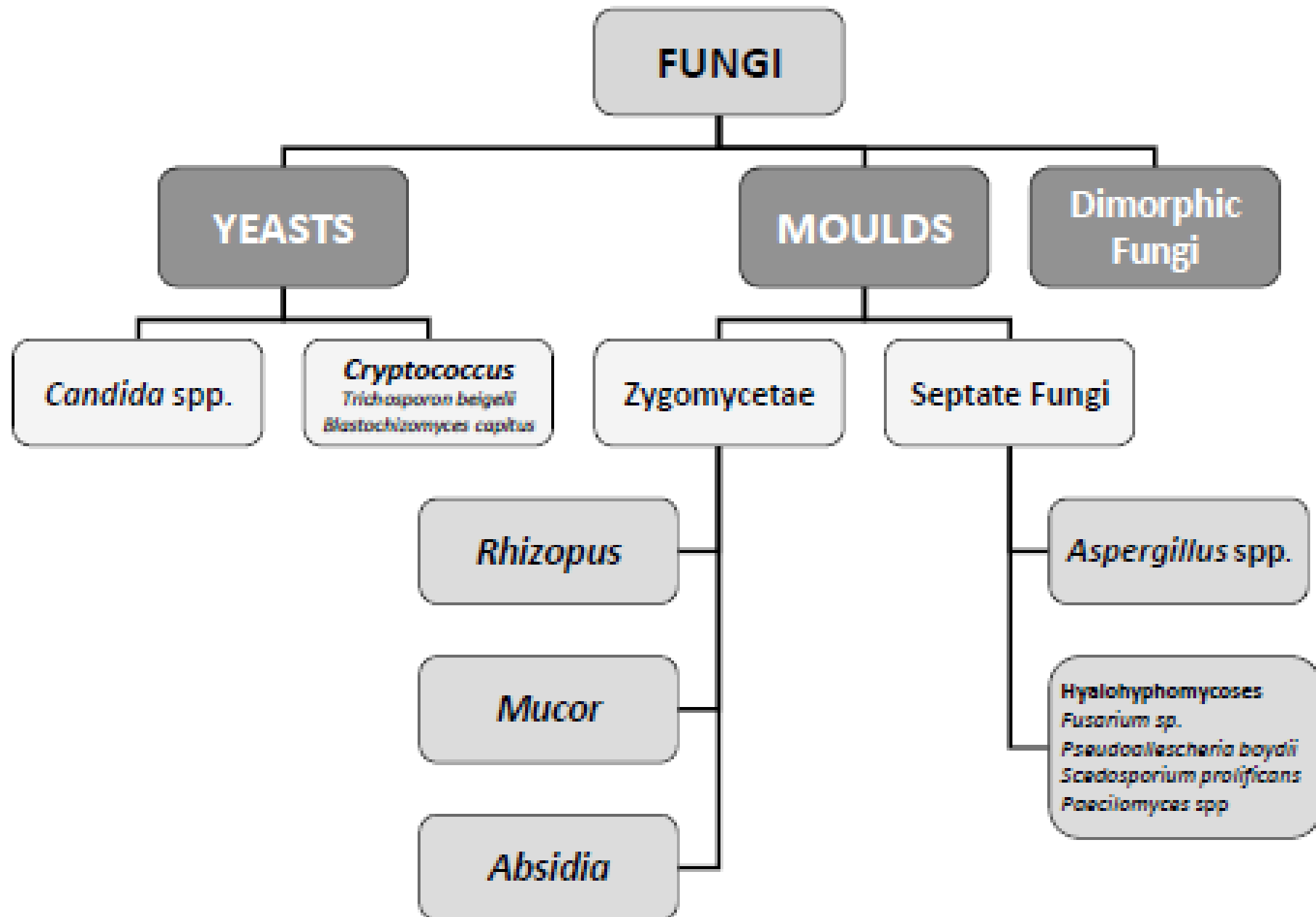
İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

İFİ Yönetiminde Sorunlar

- ▶ İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ) önemli morbidite ve mortalite nedeni
 - ▶ **İFİ etyolojisinde değişiklikler**
 - ▶ **İFİ tanısında değişiklikler**
- ▶ Geniş spektrumlu antifungal tedavi başlanmasında artış
- ▶ Antifungallerin uzun süreli kullanımı toksisite ve maliyet sorunu
- ▶ Küresel bazda antifungallere direnç sorunu
- ▶ Geri ödemedede farklılıklar

Muñoz P, et al. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. Mycoses. 2015 ;58 Suppl 2:14-25

The Fungal World



-
- ▶ Antifungal kullanımının monitorize edilmesi, ve yıllık DDD/1000 hasta gününe göre hesaplanması WHO tarafından önerilmiştir.
 - ▶ Antifungal kullanımı
 - ▶ Ünite bazında 1000 hasta gününde 40-296 DDD değişmekte
 - ▶ 1000 hasta gününde 65 DDD ve %13'ü gereksiz kullanım

Muñoz P, et al. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. Mycoses. 2015 ;58 Suppl 2:14-25



-
- ▶ Antifungal kullanımının %57 oranında uygun olmadığı bildirilmiş
 - ▶ Başarısız tedavi (%35),
 - ▶ uygunsuz ajan seçimi (%31),
 - ▶ uygunsuz süre (%27),
 - ▶ uygunsuz yoldan kullanım (%20),
 - ▶ gereksiz tedavi (%16)
 - ▶ her bir antifungal için uygunsuz doz (%16)

▶ Valerio M, et al. EEMID Study Group on Mycoses Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 1993 –9.

-
- ▶ antifungallerin gereksiz kullanımı %16
 - ▶ yanlış antifungal seçimi yaklaşık 1/3ünde,
 - ▶ vakaların yaklaşık yarısında optimal süre uygun değil

•Micallef C, Aliyu SH, Santos R, Brown NM, Rosembert D, Enoch DA. Introduction of an antifungal stewardship programme targeting high-cost antifungals at a tertiary hospital in Cambridge, England. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1908-11



Antifungal Yönetim

- ▶ AFY **gereksiz ya da uygunsuz** antifungal kullanımı engellemeyi hedefleyen, antifungal ilaçların optimal kullanımını teşvik eden, dikkatli seçimini destekleyen sistematik program

Hasta güvenliği ↔ Maliyet etkinlik

-
- ▶ Aspergillozda ve diğer küf mantarlarında antifungal yönetimin
 - ▶ Primer hedefi istenmeyen yan etkileri minimize ederek **hasta bakımını optimuma çıkarmak**
 - ▶ Toksisiteyi, patojen fungusları, direnç oluşumunu belirlemeyi içerir.
 - ▶ Programın ikinci hedefi hasta bakım kalitesinden ödün vermeden maliyeti azaltmaktır.
-



Antifungal yönetim

- ▶ Risk altında olan hastaların belirlenmesi ve izlenmesi
- ▶ Antifungal tedavinin mevcut rehberler ışığında başlanması
 - ▶ Kılavuzlara uyum + klinik değerlendirme
- ▶ Erken ve uygun tanı
 - ▶ Yüksek riskli hastalarda biyomarkırlar ile izlem (galaktomannan ag v.b)
- ▶ Optimal antifungal ilaç seçimi



Antifungal yönetim: Riski belirleme

- ▶ **Risk altında olan hastaların belirlenmesi ve izlenmesi ilk basamak**
- ▶ İnvazif aspergilloz gelişimi için riskin arttığı durumlar;
 - ▶ uzamış nötropeni, veya ciddi immunosupresyon,
 - ▶ hematolojik malignansiler
 - ▶ KİT alıcıları aspergilloz en sık görülen etkindir
 - ▶ Solid organ alıcılarında aspergilloz ikinci sıklıkta



Risk Factors for Invasive Aspergillosis



Innate Immune Status

Polymorphisms of:

- Toll-like receptors
- C-type lectins
- Mannose-binding lectins
- plasminogen
- Others?

Factors relating to Underlying Condition

- Neutropenia
- Progressive cancer
- Graft vs host disease
- Chemotherapy
- Corticosteroids
- Anti-T-cell antibodies

Primary Host Factor

- Hematological malignancy
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
- Solid organ transplantation
- Solid tumor
- Other immune disorder

- Climate
- Construction work
- Place of residence
- Tobacco or cannabis use
- Contaminated food or spices
- Pets, potted plants, gardening
- Lack of HEPA filtration during hospitalization

Environmental Factors

- Diabetes
- Iron overload
- Trauma, burns
- Renal impairment
- Metabolic acidosis
- Prior respiratory disease

Other Factors

Antifungal tedavinin mevcut rehberler ışığında başlanması

- ▶ Kanıta dayalı rehberleri izlemek, günlük pratiğe uyarlamak
- ▶ **ekibin tedaviye uyumunu arttırmak,**
- ▶ **hasta bakım kalitesini iyileştirmek**
- ▶ **antifungal kullanımını yönetmek açısından etkili bir yöntemdir.**



► IFI lara yaklaşım konusunda IDSA, ECİL, ESCMİD'in aspergillus ve kandida kılavuzları mevcut

• Paterson TF, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 63 (4): 433-442. doi: 10.1093/cid/ciw326.

• 2013 update of the ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSCT patients. Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Viscoli C, et al. ECIL 5.

• Leroux S, Ullmann AJ. Management and diagnostic guidelines for fungal diseases in infectious diseases and clinical microbiology: critical appraisal. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 1115–1121.

• Pappas PG, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). Clin Infect Dis. 2010;50(8):1101–11.

İnvazif aspergilloz tedavisi

- ▶ İlk basamak tedavide AI kanıt düzeyinde **vorikonazol**,
- ▶ Kullanılamadığı durumda ve kurtarma tedavisinde **Lip-AmB** yi önermiştir.
- ▶ Ekinokandinler yalnızca kurtarma tedavisinde kombinasyonda önerilir.

Thomas F. Patterson ET AL. Clinical Infectious Diseases IDSA
GUIDELINE Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of
Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of
America. CID June 29, 2016

• [Herbrecht R](#), [Denning DW](#), [Patterson TF](#), [Bennett JE](#), [Greene RE](#), [Oestmann JW](#). Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med. 2002;347(6):408–15.

• [Walsh TJ](#), [Raad I](#), [Patterson TF](#), [Chandrasekar P](#), [Donowitz GR](#), [Graybill R](#), et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clin Infect Dis. 2007; 44 (1) :2–12.

Invasive aspergillosis: First-line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
ABCD	C I	
Combination voriconazole + anidulafungin	C I¹	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate

A I

Antifungal profilaksi yaklaşımı

- ▶ Antifungal profilaksidede spektrum, yan etkiler, uyum, maliyet, eşlik eden durumlar, kullanım yolu önemlidir. Hangi ajanın profilaksidede seçileceği konusunda rehberler yol göstericidir
- ▶ Yüksek riskli hastada; KİT, GVHD, AML indüksiyon gibi durumda profilaksidede posakonazol önerilmiştir.
 - ▶ Bunun dışındaki durumlarda flukonazol profilaksisi maliyet açısından uygun, etkilidir.



Antifungal tedavinin mevcut rehberler ışığında başlanması

- ▶ Antifungal başlanması ampirik/ preemptif, kanıta dayalı ve profilaksi
- ▶ Tedavi ampirik mi-kanıta dayalı mı?
 - ▶ Çok sayıda çalışma mevcut.
 - ▶ **Hedefe yönelik tedavinin uygun, güvenli, rasyonel antifungal tedaviyi içerir, maliyet etkin olduğu kanaatine varılmıştır.**



-
- ▶ Bununla birlikte, tedavi sıklıkla **Ampirik** başlanmakta
 - ▶ hasta bulguları spesifik değil
 - ▶ kültür bazlı tanı yöntemlerinin sensitivitesi düşük
 - ▶ mortalite yüksek ,
 - ▶ tedaviyi erken başlama baskısı!



Kılavuzlara uyum

- ▶ 136 invazif aspergilloz olgusunun ECIL ve IDSA kılavuzlarının ilk seçenek tedavi önerilerine uyum %28 ve %55 oranında

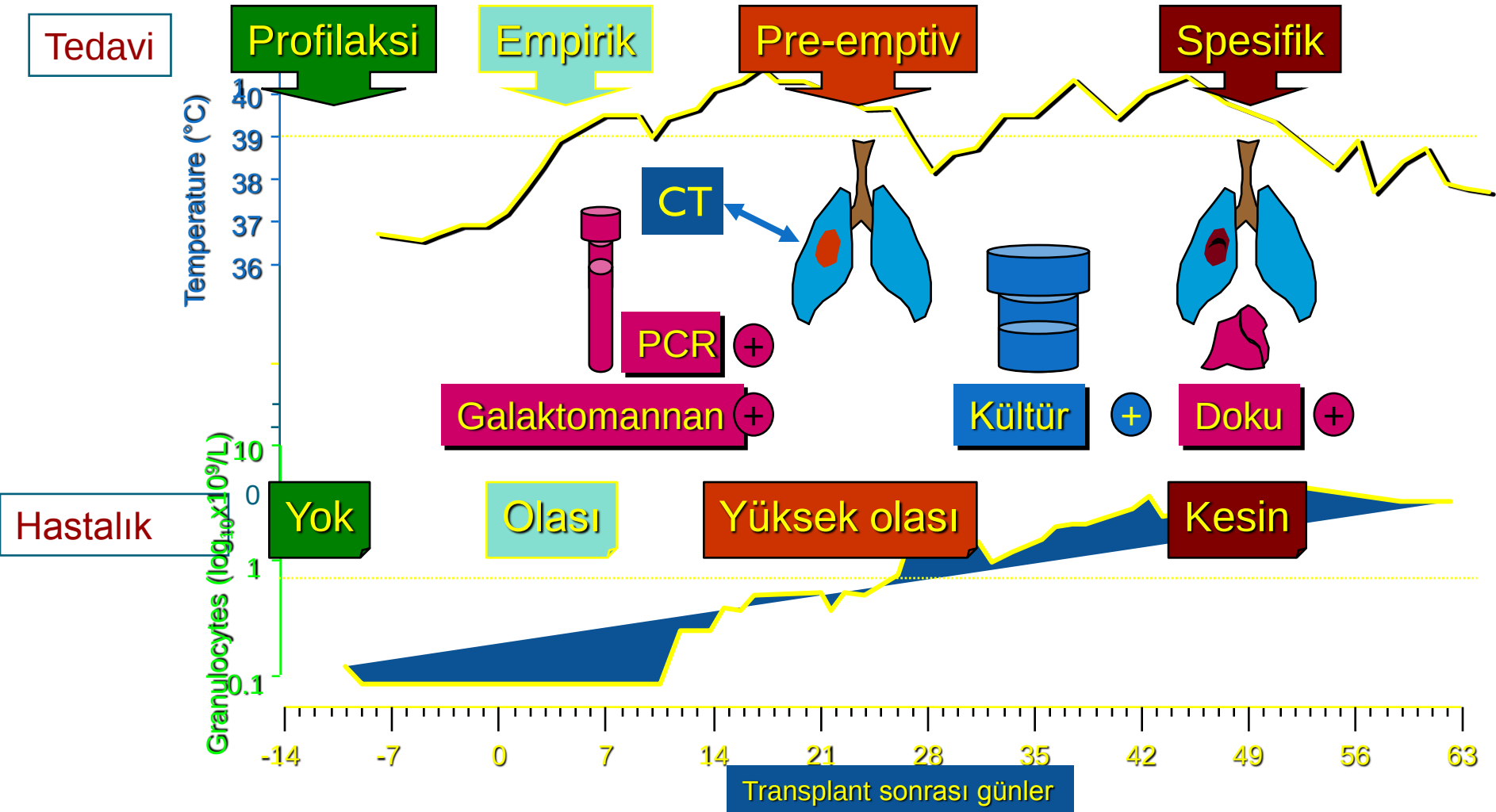
▶ Pagano L, et al. Adherence to international guidelines for the treatment of invasive aspergillosis in acute myeloid leukaemia: feasibility and utility (SEIFEM-2008B study). J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2013–2018

- ▶ Uyum klinik sonuçların kısa sürede düzelmesi ile ilişkili
- ▶ Rehberlere uyum sorunu mortaliteyi etkilemiyor
- ▶ Klinik çalışma sonuçları çoklu eşlik eden hastalıkları olan vakaları içermiyor.

▶ Wingard JR, Ribaud P, Schlamm HT, Herbrecht R. Changes in causes of death over time after treatment for invasive aspergillosis. Cancer 2008; 112:2309–2312.

Erken ve Uygun Tanı

Laboratuvar testlerin tedaviye yardımı



EORTC/MSG definitions - aspergillosis

Host
factor

HSCT

+

Clinical
features



Halo sign on CT scan

+

Mycology

none

possible

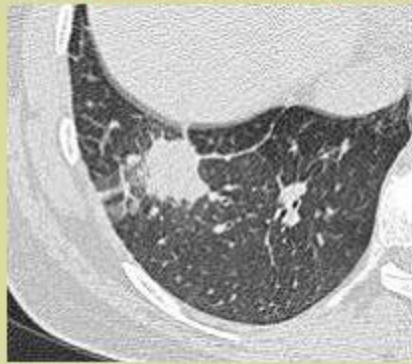
EORTC/MSG definitions - aspergillosis



HSCT

+

**Clinical
features**



Halo sign on CT scan

Mycology

+

antigenaemia

Probable

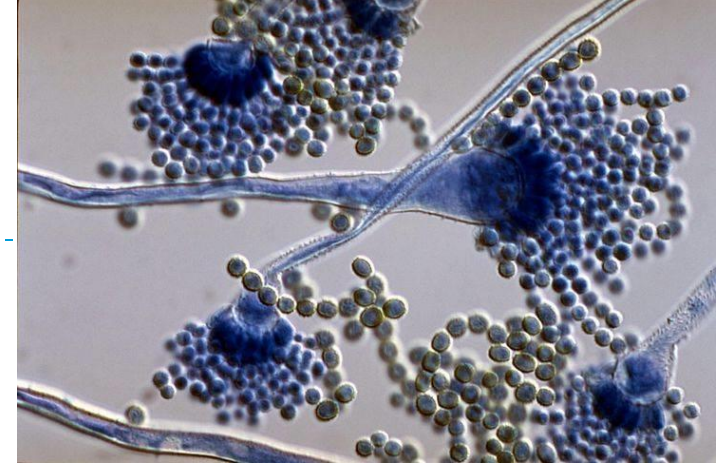
Klinik değerlendirme

- ▶ Aspergillus infeksiyonu kliniği
 - ▶ Akut invazif aspergilloz
 - ▶ Kronik aspergilloz, aspergilloma,
 - ▶ Allerjik aspergilloz,
 - ▶ Allerjik sinüzit



Klinik tanı?

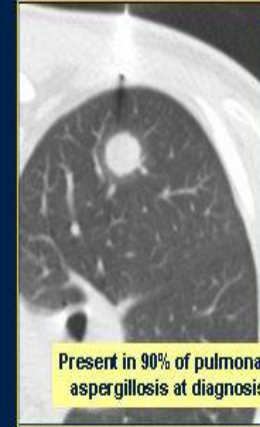
- ▶ Aspergillus fırsatçı bir patojen
- ▶ Sporları doğada bulunmakta
- ▶ Tanı sorunları:
- ▶ **Klinik bulgular spesifik değil, doku biyopsisi almak güç!**
- ▶ Doku kültürleri sıklıkla yapılmıyor,
- ▶ Üreme olduğunda **kolonizasyon/infeksiyon ayrımı zor,**
- ▶ kan kültürleri nadiren pozitif
- ▶ MALDI-TOF gibi yeni tanı yöntemleri identifikasyon süresini kısaltır.



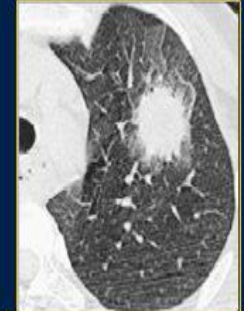
Radyolojik değerlendirme ve sorunları

- ▶ CT bulguları:
 - ▶ **Halo belirtisi** erken bulgu,
 - ▶ (duyarlı ancak özgül değil)
 - ▶ **Air crescent (yarım ay) bulgusu** geç dönemde anjioinvazif aspergillozu tanımlar,
 - ▶ erken tanıda yararlı bulunmamıştır.

Early Signs of Invasive Pulmonary Aspergillosis: Macronodules and Halo Signs on CT Scans

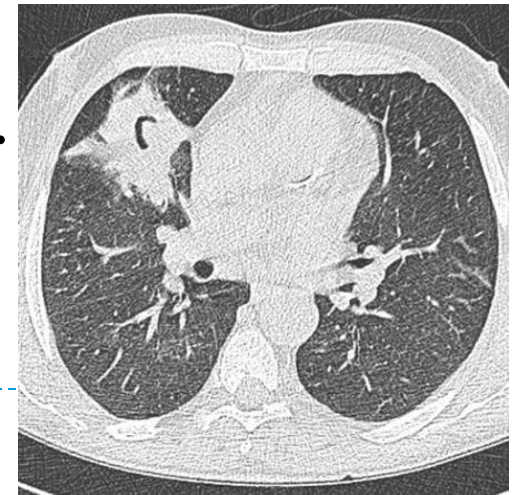


Present in 90% of pulmonary aspergillosis at diagnosis



Present in 30% of pulmonary aspergillosis at diagnosis

Personal communication from RE Greeve, MD; Calliot D, et al. J Clin Oncol. 2001;19:253-259; Greeve R. Radiology of fungal infections in the immunocompromised patient. In: Wingard JR, Anaisie EJ, eds. Fungal Infections in the Immunocompromised Patient. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group, LLC; 2005:407-428.



Biyomarkırlar Aspergillus katkısı

- ▶ **Galaktomannan IFI'yi dışlamada kullanılır, pozitif prediktif değeri düşüktür.**
- ▶ **Negatif prediktif değerin yüksek olması** aspergillusu ekarte etmede ve gereksiz antifungal tedaviyi önlemede yararlı ya da mevcut tedavinin sonlandırılmasını sağlayabilir.
- ▶ Beta D glukan panfungal bir test, kriptokok ve zigomiçetleri dışlar.



-
- ▶ PCR türe spesifik, sensitif, ancak çapraz kontaminasyon riski mevcuttur.

•White PL, et al. Comparison of Nonculture Blood-Based Tests for Diagnosing Invasive Aspergillosis in an Animal Model.J Clin Microbiol _ 2016 Apr;54(4):960-6.

S.Arikan Akdagli, Turkish J Hematol 2014; 31: 342.

Diagnosis of Invasive Fungal Diseases in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Turkish Expert Opinion (TEO-2)

-



Erken ve uygun tanı

- ▶ Erken ve uygun tanı İA 'da en optimal tedaviyi seçmeye ve klinik sonuçları iyileştirmeye yardımcı
 - ▶ Galaktomannan haftada 2 kez ve PCR ile birlikte kullanıldığında + CT istendiğinde proven-probable İFİ için
 - ▶ PPV %99.6,
 - ▶ duyarlılık %98 olarak belirlenmiş

Multipl test kombinasyonu, tanısal strateji ile İA dışlanabilir ya da doğrulanabilir.

Pratiklik ve maliyet açısından düzenleme gereksinimi !

•Barnes RA, et al. Prevention and diagnosis of invasive fungal disease in high-risk patients within an integrative care pathway. J Infect. 2013 Sep;67(3):206-14.

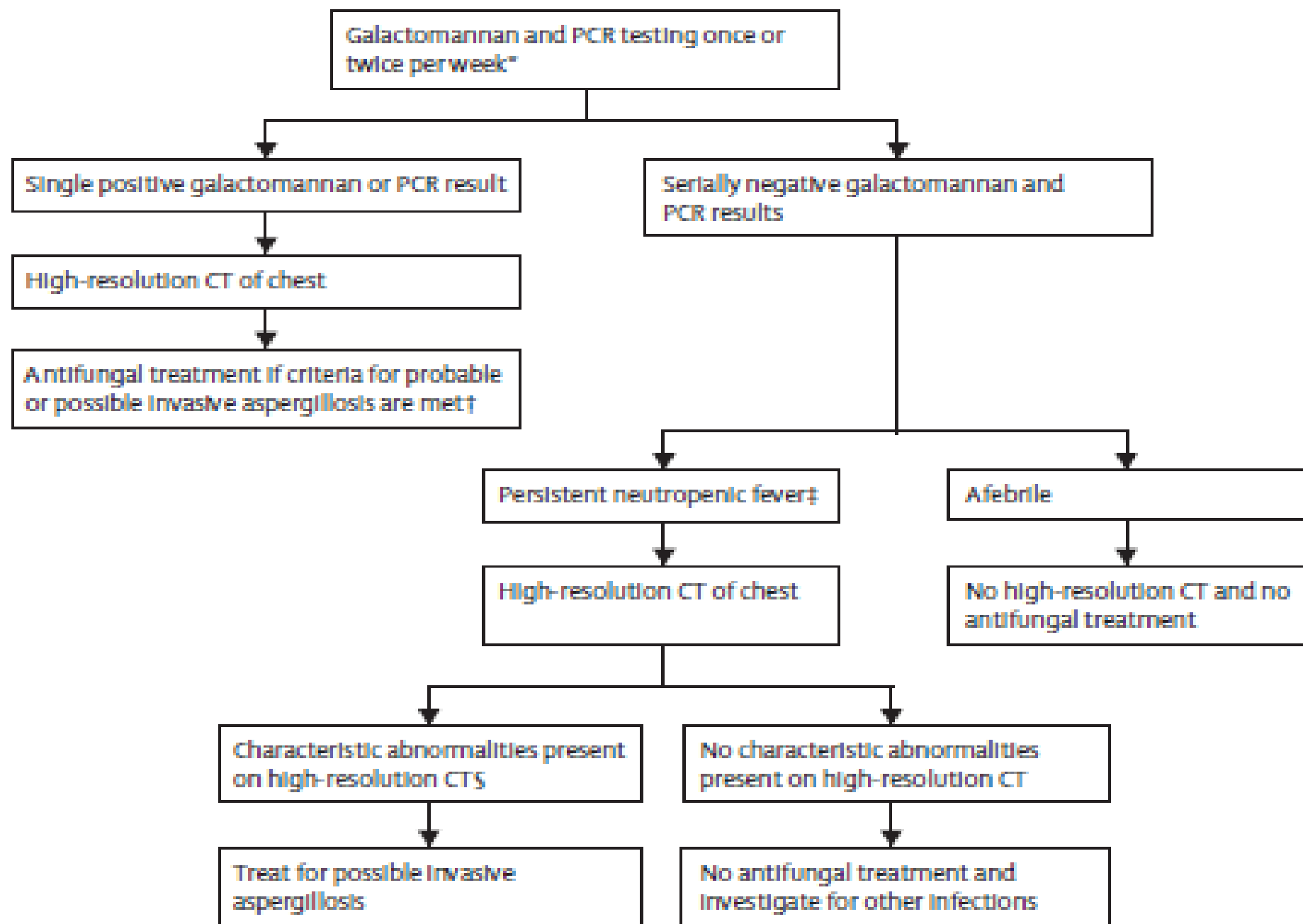


Figure 1: Diagnostic and treatment algorithm for the biomarker-based diagnostic strategy

EORTC/MSG (European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) ve the ECIL (European Conference for Infection in Leukemia) önerileri

- ❑ Epidemiyolojik, radyoloji-klinik, biyolojik verileri tanıda kullan
- ▶ **Tıbbi durum ve serum galaktomannan antijen** her ikisinin de spesifikliğı konusunda bazı sınırlamalar olmasına rağmen temel yaklaşımda kullanılır ,
- ▶ **(1→3)-β-D-glukans pan-fungal serum markırlarıdır**, çok iyi negatif prediktif değere sahiptir.
- ▶ Real-time PCR standardize değildir.
- ▶ Solunum yolu örneklerinden Fungal kültürler bazen yeterince duyarlı değildir.
- ▶ Histoloji aspergilloz tanısında önemli, ancak biyopsi immun suprese hastada her zaman mümkün değil.

Optimal antifungal ilaç seçimi

- ▶ Şüphelenilen ya da belirlenmiş etkene karşı ilacın intrinsik aktivitesi,
- ▶ antifungalın farklı konsantrasyonda etkene karşı duyarlılığı
- ▶ konak faktörleri



Antifungal optimal kullanım

► Etkinlik ve Güvenirlik

- Klinik etkinliği arttırmak ve toksisiteyi minimize etmek için yararlı
- Farmakokinetik değişiklikler, ilaç-ilaç ilişkisi, önceki ilaç teması

- Bazı avantaj ve dezavantajlarına rağmen antimikrobiyal kullanımının ölçülmesinde tedavi günü (DOT) ve DDD (define daily dose) en sık kullanılan parametreler

•Ashbae H, et al.. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. J Antimicrob Chemother. 2014;69(5):1162–76.



-
- ▶ Dozun optimize edilmesi tedavi başarısını arttırmakta

Myers E, Dodds Ashley E. Antifungal drug therapeutic monitoring: what are the issues? Curr Clin Microbiol Rep. 2015;2(2):55–66.

- ▶ Posakonazol profilaksisi sırasında hastanın optimum dozu, uygun yolla alması tedavi sonuçlarını iyileştirebilir.

Durani U, Tosh PK, Barreto JN, Estes LL, Jannetto PJ, Tande AJ. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59(8):4914–8.

Başarılı AFY programlarının elemanları

1. ortak bir grup (AFY timi) oluşturmak,
2. uygulama öncesi denetim yoluyla ihtiyacını belirlemek,
3. eğitim programları
4. yerel kuralları uygulamak,
5. günlük denetim,
6. hızlı tanı
7. hasta bazlı müdahaleler



AFY timi: Hastanede Antifungal Kullanımı On Araştırma

- ▶ Nerede?
- ▶ nasıl?
- ▶ kim tarafından re etelenmekte,?
- ▶ hangi antifungaller kullanılmakta ?
- ▶ yanlış kullanım var mı?

hematolog/onkolog veya
YB  sorumlusu

AFY
timi

 nfeksiyon hastalıkları ve
klinik mikrobiyoloji uzmanı,

Farmakolog

Multidisipliner yaklaşım

- ▶ **Multidisipliner bir grubun varlığı AFY için ulaşılabilir, olasılıkla maliyet-etkin bulunmuş**
- ▶ Diğer uzmanların da varlığı hasta bakımı standardizasyonu açısından anlamlı !
- ▶ Multiplex PCR ve AFY grubunun birlikte çalışması tanımlama ve de-eskalasyona olumlu katkıda bulunmuştur.

Banerjee R, et al. Randomized trial of rapid multiplex polymerase chain reaction-based blood culture identification and susceptibility testing. Clin Infect Dis. 2015;61(7):1071–80.

Diagram of the key memb



Multidiscipliner grup

Hastane yönetiminden onay, yetkilendirme ve destek almalı

Anahtar takım üyeleri bu görev için part-time atanmalı

Ben-Ami R et al. J. Antimicrob. Chemother. 2013;68:iii25-iii33

-
- ▶ Üçüncü basamak hastanelerde AFY programlarına ihtiyaç vardır

- ▶ Antifungal yönetim takımı:

- ▶ tedavinin ampirik ya da hedefe yönelik ya da profilaksi mi,
 - ▶ tedavi değişikliği,
 - ▶ tedavi maliyeti

konularında vaka bazında tartışır.



Antifungal tedavinin gözden geçirilmesi ve de-eskalasyon

Tedavinin günlük gözden geçirilmesi

gereksiz tedavinin kesilmesi, de-eskalasyon, i.v tedaviden oral tedaviye geçiş ve tedavinin sonlandırılmasında etkili

Ananda-Rajah MR, et al. Postprescription review and feedback is a core activity of AMS. [The case for antifungal stewardship](#). Curr Opin Infect Dis. 2012;25(1):107-15.

López-Medrano F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. Clin Microbiol Infect. 2013;19(1):56-61.

Antifungal tedavinin gözden geçirilmesi

- ▶ Uygun olgularda parenteral tedaviden oral antifungale geçiş **hasta bakım kalitesi ve maliyet açısından** değerlendirilmeli
- ▶ **Tedavi yanıtsızlığı durumunda**
 - ▶ Terapötik doz düzeyi, ilaç-ilaç etkileşmesi, uyum sorunu, direnç problemi araştırılmalı
 - ▶ Aynı ilaçla devam edilebilir, bir başka ajana geçilebilir ya da kombinasyon tedavi yapılabilir

Nucci M. When primary antifungal therapy fails. CID 2008; 1;46(9):1426-33.

Antifungal kullanımı iyileştirme

- ▶ Antifungal duyarlık testleri (**antifungigram**) aspergillozda **rutin olarak önerilmez.**
 - ▶ IDSA 2016
- ▶ Aspergillus türlerinde tedavi yanıtının olmadığı durumlarda, azol direncinden şüphe edilen, epidemiyolojik kanıt varlığında duyarlılık testi önerilir
 - ▶ Aspergillus fumigatus türlerinde triazol direnci hem önceden azol kullanmamış hem de kullanmış hastalarda belirlenmiş

Aspergillus türlerinin üretilmesinde ve duyarlılık bakılmasında merkez bazında sorunlar mevcut!



Aspergillus kombinasyon tedavi??

- ▶ Mevcut veriler azol+ekinokandin kombinasyonunun **azol dirençli suşlarla infeksiyon durumunda** potansiyel bir tedavi stratejisi olabileceğini düşündürür.
- ▶ Vorikonazol MIC düzeyi ≥ 8 mg/L üzerinde ise ekinokandinin sinerjistik etkisinin kaybolduğu bildirilmiş

Seyedmousavi S, et al. Efficacy and pharmacodynamics of voriconazole combined with anidulafungin in azole-resistant invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother. 2013;68(2):385–93.

Lepak AJ, et al. Impact of in vivo triazole and echinocandin combination therapy for invasive pulmonary aspergillosis: enhanced efficacy against Cyp51 mutant isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57(11):5438–47.

Doz düzeyi izlenmesi ?

- ▶ DOZ DÜZEYİ İZLENMESİ
 - ▶ Terapötik indeksi dar,
 - ▶ Farmakokinetikleri değişken,
 - ▶ Uyum, absorpsiyon sorunu
 - ▶ İlaç -ilaç ilişkileri sorgulanabilir ilaçlar için önerilir
- ▶ Özellikle itrakonazol, vorikonazol, posakonazol solusyon ve flusitosin tedavisinin izlenmesi

Myers E, Dodds Ashley E. Antifungal drug therapeutic monitoring: what are the issues? Curr Clin Microbiol Rep. 2015;2(2):55–66.

Müdahaleler

- ▶ Müdahale türü belirlenmelidir.
- ▶ Müdahalenin etkileri belirli sürelerde ölçülmeli!
 - ▶ Fungal infeksiyonlu hasta sayısı,
 - ▶ kandidemilerin sayısı,
 - ▶ Yapılan antifungal testler,
 - ▶ Fungal ilaçların maliyeti gibi.
- ▶ Müdahaledeki başarılar mutlaka grupla paylaşılarak motivasyon sürdürülmeli!



Erken geri bildirim

- ▶ Antifungal kullanımının takibi, rehberlere uyum, klinik ve laboratuvar sonuçları analiz etme ve sürekli izleme önerilir.
- ▶ AFY de laboratuvarın özellikle fungal infeksiyon tanısında, sonuçlar hakkında **erken geri bildirim** yapması önemlidir.
- ▶ Gereksiz antifungal kullanımını ve tedavi değişikliğini sağlayabilir.



7 yıllık araştırma sonucu

- ▶ İnfeksiyon hastalıkları uzmanının antifungal tedavi hakkında mentörlük yapması önemli bulunmuştur.
- ▶ Elektronik reçeteleme uyumu arttırmak açısından önerilir.
- ▶ 7 yıl sonunda AFY programında infeksiyon uzmanının sürekli konsültasyonunun en uygun olduğu sonucuna varılmış

Standiford HC, et al. . [Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program.](#)
Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):338-45.



▶ **Eğitim**

- ▶ Eğitim AFY programlarının ana elemanı olarak önerilmiştir.

- ▶ Yüksek riskli alanlarda (YBÜ, hematoloji-onkoloji, KİT, solid organ transplant ünitesi) çalışanların eğitimi gerekli
- ▶ En azından yılda bir kez ilgili gruplara **tanı ve tedavide gelişmelerle** ilgili eğitim verilir.
 - ▶ Önemli farklılıklar saptandığında ayrıca geri bildirim yapılır



-
- ▶ ABD'de antifungallerin kullanımını
 - ▶ i.v flukonazol dışında tüm **antifungallerde formüler kısıtlaması ve önceden yetkilendirme** yaklaşımı ile **antifungal kullanımını %28 oranında azaltmıştır**

Cook PP, et al. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. J Antimicrob Chemother. 2004;53(5):853-9



Aspergilloz AFY programı: demet önerileri

1. Tanı için galaktomannan testi, yüksek rezolusyon CT ve mümkünse solunum yolu örneklerini almak,
2. Tedavi için mevcut rehberlerin ilk seçenek önerilerini kullanmak,
3. Kombinasyon tedaviyi sadece kurtarma tedavisine kısıtlamak,
4. Tedavi başlangıcından 2 hafta içerisinde vorikonazol serum düzeyi izlemek.

Mondain V, et al . [A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital](#). Infection. 2013; 41 (3):621-8.

AFY programının etkileri

- ▶ 6 yıllık bir AFY programında 636 antifungal reçete incelenmiş
- ▶ Bu süreçte geri bildirim verilen %54 olgu değerlendirilmiş, bunların %88'inde programa uyum belirlenmiştir.
 - ▶ AFY programlarına uyum mümkün, sürdürülebilir ve kabul edilir.
 - ▶ AFY programları sadece maliyeti azaltmaz, sağlık bakım proseslerinin kalitesinde iyileşme gözlenmiştir

Mondain V, et al.. [A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital.](#)
Infection. 2013; 41(3):621-8.

YBÜnde kaspofungin kullanımını değerlendiren bir antifungal bundle çalışması

- ▶ her sabah YBÜ ekibi ile tanı, endikasyon, değerlendirme,
 - ▶ planlanan tedavi süresini gözden geçirmek,
 - ▶ deeskalasyon,
 - ▶ tedavinin sonlandırılması,
 - ▶ yabancı cismin çıkarılması
-
- ▶ **Yatış süresinde (4'e karşı 2 gün) anlamlı azalma**
 - ▶ **1013 dolar kazanç**
 - ▶ **Medikal YBÜnde cerrahi YBÜnden daha başarılı olmuş**

Guarascio AJ, Slain D, McKnight R, Petros K, Parker J, Wilson A, Defazio CM, Sarwari AR. A matched-control evaluation of an antifungal bundle in the intensive care unit at a university teaching hospital. Int J Clin Pharm. 2013 ; 35(1):145-8).

Antifungal yönetim çalışmalarının sonuçları

- ▶ Antifungal reçetelemenin uygunluğunu sorgulayan **skorlama sistemi** kullanarak antifungal kullanımının %16'sının gereksiz olduğunu belirlenmiş

Valerio M, et al.; COMIC Study Group Collaborative Group on Mycosis. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. Clin Microbiol Infect. 2015;21(5):492.e1-9.

- ▶ 7 yıllık bir antimikrobiyal yönetim programı
- ▶ Antifungal kullanımı yıllık 3.7 milyon \$ iken antifungal maliyetinin AFY programı sonunda 1.3 milyon \$'a azalmış.

Standiford HC, et al.. Antimicrobial stewardship at a large tertiary care academic medical center: cost analysis before, during, and after a 7-year program. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):338-45

-
- ▶ İspanya çalışmasında antifungal kullanımında %12lik bir azalma saptandı,
 - ▶ ancak DDD un etkilenmediğini bildirdiler.

López-Medrano F et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. Clin Microbiol Infect. 2013;19(1):56–61.



İA Antifungal yönetim: Tanı öneriler:

- ▶ Moleküler testler yaygınlaşana kadar kültür ve histopatolojik incelemeler yapılmalıdır.
- ▶ PCR kullanıldığında sonuçlar diğer tanısal testler ve klinikle birlikte değerlendirilmelidir.
- ▶ Serum galaktomannan ve BAL galaktomannan özel hasta gruplarında tanıda kullanılmalıdır.
 - ▶ GM küf aktif tedavi ve profilaksi alan hastalar için kan örneğinde bakılması önerilmez, bronkoskopi örneğinde bakılabilir.



İA Antifungal yönetim tanı öneriler:

- ▶ Solid organ transplant hastaları ile kronik granulomatöz hastalığı olanlarda inceleme amaçlı GM bakılması önerilmemiştir.
- ▶ Klinik şüphe durumunda akciğer CT, (nodül, kitle şüphesinde kontrastlı) CT istenmelidir.
 - ▶ Tedavi sırasında **minimum iki hafta sonra** tedavi yanıtını değerlendirmek için kontrol CT çekilmesi önerilir.
- ▶ İA şüphesinde bronkoskopi ve BAL önerilir.



İA Antifungal yönetim: Tedavi önerileri

- ▶ Triazoller İA tedavi ve korumasında ilk tercih olarak önerilir.
- ▶ Tedavi sırasında doz düzeyi izlenmesi önerilir.
- ▶ AmB başlangıç ya da kurtarma tedavisinde, vorikonazol kullanılamadığında veya tolere edilemediğinde önerilir.
- ▶ Ekinokandinler sadece kurtarma tedavisinde önerilir.
- ▶ Uzamış nötropenide yüksek riskli hastada ampirik tedavide her 3 ajan da kullanılabilir.



Antifungal yönetim tedavi önerileri

- ▶ İA tedavisinde mevcut rehberlerin önerilerine göre ilaç seçimi sağlanmalıdır. Bununla birlikte **tedavi hasta bazında değerlendirilmelidir.**
- ▶ Azol direnci açısından ve ilaç etkileşimleri açısından hasta izlenmelidir.
- ▶ Yanıtsızlık durumunda hasta kombinasyon tedavisi açısından değerlendirilmelidir (IDSA 2016).



Antifungal yönetim: Tedavi önerileri

- ▶ **Mukormikoz tedavisinde** Lip-AmB ilk tercih, profilakside ve idame tedavisinde posakonazol önerilir.
- ▶ Kombinasyon tedavi yeterli kanıt olmadığından önerilmez.
- ▶ **Erken cerrahi tedavi ve risk faktörlerinin kontrolü** önerilir.



Fusaryoz antifungal yönetim: Tedavi önerileri

- ▶ **Fusaryoz tedavisinde** AmB, vorikonazol ve posakonazol tedavileri önerilmiştir.
- ▶ Bu ajanlarla tedavide başarısızlıklar görülebilir,
- ▶ Lip-AmB +vorikonazol kombinasyonu önerilmiştir.



Scedosporium antifungal yönetim: Tedavi önerileri

- ▶ Scedosporium optimum tedavisi konusu net değildir.
 - ▶ Çoğu antifungal ajana **in vitro dirençlidir.**
- ▶ Azoller özellikle vorikonazol daha sıklıkta önerilen ilaçtır.
Kombinasyon tedavisi
 - ▶ azol+terbinafin,
 - ▶ Lip AmB +pentamidinli,
 - ▶ Lip-AmB+mikafungin
 - ▶ vorikonazol+mikafunginli kombinasyonlar

▶ Blyth CC, Gilroy NM, Guy SD, Chambers ST, Cheong EY, Gottlieb T, McGuinness SL, Thursky KA. Consensus guidelines for the treatment of invasive mould infections in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. Internal Medicine Journal 2014; 44: 1333-49.

Antifungal yönetim: Korunma önerileri

- ▶ immunsuprese hastalar; KİT alıcıları, indüksiyon/reindüksiyon tedavisi alan akut lösemi hastaları aspergillus infeksiyonlarından korunmalıdır.
- ▶ Özel oda, inşaat alanı olmaması, odada canlı bitki bulunmaması önerilmektedir.
- ▶ Bu hastalar yaşam alanlarında da bu koşullara dikkat etmeli ve korunmalıdır.
- ▶ İnvazif küf infeksiyonunun **sürveyansı** yapılmalıdır.



ANTİMİKROBİYAL YÖNETİM SİMPOZYUMU

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

6-8 EKİM 2016

Wyndham Grand
İstanbul Kalamış Marina Hotel



KATILIMINIZ İÇİN TEŞEKKÜR EDERİM



TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



KLİMİK DERNEĞİ
ANTİBİYOTİK DİRENCİ ÇALIŞMA GRUBU



ESCMID
ESGAP

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUROPEAN SOCIETY
OF CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTIOUS DISEASES

ESCMID STUDY
GROUP FOR
ANTIBIOTIC POLICIES